

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Canabinóides e o seu Prejuízo Mental: Psicoses e Doenças Psiquiátricas do tipo da Esquizofrenia

Maria Teixeira Dias Viseu de Carvalho

M

2018



Canabinóides e o seu Prejuízo Mental: Psicoses e Doenças Psiquiátricas do tipo da Esquizofrenia

Revisão Bibliográfica

Maio de 2018

Maria Teixeira Dias Viseu de Carvalho

Número de aluno: 201100124

mariatdvc@gmail.com

Orientação:

Professora Doutora Liliana Correia de Castro

Grau Académico: Doutoramento

Categoria: Professor Assistente Convidado da Unidade Curricular de Psiquiatria

Universidade do Porto - Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Autor: Maria Teixeira Dias Viseu de Carvalho

Maria Teixeira Dias Viseu de Carvalho.

Orientação: Doutora Liliana Correia de Castro

Liliana Correia de Castro

Porto, Maio de 2018

Agradecimentos

À Doutora Liliana Castro, por me orientar, ajudar e estar sempre disponível para tornar este projeto possível.

Aos meus Pais, Manuela e Miguel, e aos meus Irmãos, Bernardo e Mafalda, que são e serão sempre o meu pilar, quero agradecer todo o apoio, motivação e dedicação nos bons e maus momentos.

À Avó, Tios, Primos e Primas, por me receberem sempre de braços abertos e me ajudarem a manter a sanidade mental com os fins-de-semana de almoço-lanche-jantar-ceia.

Ao Ricardo, que me incentiva e motiva a ser melhor, tenho de agradecer o apoio incondicional ao longo destes anos.

Ao Portela, (a)Migo que também é colega, e aos colegas, que por me acompanharem e ajudarem neste percurso, também são (a)Migos. Obrigada.

Por fim, um eterno agradecimento a todos os que eram (e continuam a ser) meus, por me iluminarem e mostrarem o melhor caminho.

Resumo

Introdução:

As perturbações psiquiátricas representam aproximadamente 25% de todas as doenças nos países desenvolvidos. Portugal é o segundo país da União Europeia com a prevalência mais elevada destas doenças, que estão associadas a altas taxas de dependência, morbilidade e mortalidade.

Apesar das perturbações pelo abuso de substâncias não estarem entre as mais frequentes, a prevalência de consumo de substâncias psicoativas é mais elevada nos doentes com patologias psiquiátricas, nomeadamente o consumo de canabinóides.

Nos últimos anos tem havido alterações nas políticas desta matéria, que se refletiram numa despenalização do consumo de *cannabis*, dentro de contextos bem definidos, o que torna imprescindível explorar os benefícios e riscos de curto e longo prazo, associados a este consumo.

Desde o século passado há descrições de transtornos psicóticos agudos associados à intoxicação pelo *cannabis*. Mais recentemente, há também autores que associam os canabinóides a quadros psicóticos persistentes e que procuram uma relação entre o consumo de *cannabis* e o posterior diagnóstico de esquizofrenia.

Objetivos:

O objetivo desta revisão bibliográfica é mostrar a realidade atual no que diz respeito ao consumo de canabinóides, assim como abordar a possível associação entre o consumo desta substância com quadros psicóticos e doenças do tipo da esquizofrenia.

Metodologia:

A revisão bibliográfica foi escrita tendo como base artigos científicos originais, revisões bibliográficas e outras publicações consideradas relevantes, respeitantes aos últimos 8 anos, escritos em língua portuguesa, inglesa ou espanhola. A pesquisa foi efetuada com o recurso às seguintes bases bibliográficas: PubMed Central, Medscape, King's College London e World Health Organization.

Posteriormente, foram também incluídos artigos originais e de revisão pertinentes, anteriores ao ano de 2010.

Para a pesquisa foram utilizadas as palavras-chave: *cannabis*; *psychosis*; *schizophrenia* e *substance-related disorders*. A seleção dos artigos foi feita tendo em conta o título e *abstract*.

Foram também consultados alguns livros e diversos relatórios atuais de instituições responsáveis pela monitorização do consumo de substâncias psicoativas, como o *European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction* (EMCDDA) e o Serviço de Intervenção nos Comportamentos Aditivos e nas Dependências (SICAD).

Os transtornos foram definidos segundo os critérios de diagnóstico da 5ª edição do Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais (DSM-5).

Conclusões:

Existe uma associação globalmente aceite entre o consumo de canabinóides e transtornos psicóticos, que ocorrem de forma mais frequente em consumidores predispostos ou com fatores de risco.

Apesar de não ser possível estabelecer uma relação consistente entre o consumo de canabinóides e o posterior desenvolvimento de esquizofrenia, esta possível associação não deve ser desvalorizada, sendo necessários mais estudos e investigações nesse sentido.

Palavras-chave:

Cannabis; Psicose; Esquizofrenia; Transtornos relacionados com consumo de substâncias; THC; Canabidiol.

Abstract

Psychiatric disorders represent almost 25% of all illnesses in developed countries. Portugal is the second European Union country with the highest prevalence of these diseases, which are associated with high rates of dependency, morbidity and mortality.

Although substance-related disorders are not among the most frequent psychiatric disorders, the prevalence of use of psychoactive substance is higher in patients with psychiatric conditions, namely the consumption of cannabinoids.

In the last few years there have been changes in the policies in this area, which reflected a decriminalization of cannabis use in well-defined contexts, which makes it essential to explore the short and long term benefits and risks associated with this consumption.

Since the last century there have been descriptions of acute psychotic disorders associated with cannabis intoxication. More recently, there are also authors who associate the cannabinoids to persistent psychotic conditions and who seek a relationship between cannabis use and the subsequent diagnosis of schizophrenia.

Objectives:

The purpose of this literature review is to show the current reality regarding cannabinoid consumption, as well as address the possible association between the consumption of this substance with psychotic conditions and schizophrenia-like diseases.

Methodology:

The literature review was written based on original scientific articles, bibliographical reviews and other publications consider relevant, relating to the last 8 years, written in Portuguese, English or Spanish. The research was carried out using the following bibliographic databases: PubMed Central, Medscape, King's College London and World Health Organization.

Later, were also included original and relevant review articles, preceding the year of 2010.

For the research were used the keywords: *cannabis*, *psychosis*, *schizophrenia* and *substance-related disorders*. The selection of articles was made taking into account the title and abstract.

Were also consulted some books and current reports of institutions responsible for monitoring the consumption of psychoactive substances, such as the European Monitoring

Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA) and *Serviço de Intervenção nos Comportamentos Aditivos e nas Dependências* (SICAD).

The disorders were defined according to the diagnostic criteria of the 5th edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5).

Conclusions:

There is a real and accepted association between cannabinoid consumption and psychotic disorders. These occur more frequently in consumers predisposed or with risk factors.

Although it is not possible to establish a consistent relationship between cannabinoid consumption and the later development of schizophrenia, this possible association should not be underestimated, and further studies and investigations are needed.

Keywords:

Cannabis; Psychosis; Schizophrenia; Substance-related disorders; THC; Cannabidiol

Lista de abreviaturas

CAST: *Cannabis Abuse Screening Test*

CB1: *Cannabinoid Binding receptor type-1*

CB2: *Cannabinoid Binding receptor type-2*

COMT: enzima *Catechol-O-Methyltransferase*

Delta-9-THC: Δ 9-tetrahidrocanabinol

DGS: Direção Geral da Saúde

DL: Decreto Lei

DSM-5: Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais 5ª edição

EMCDDA: *European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction*

NSP: Novas Substâncias Psicoativas

Rácio THC:CBD: rácio entre Δ 9-tetrahidrocanabinol e canabidiol

SNS: Serviço Nacional de Saúde

SICAD: Serviço de Intervenção nos Comportamentos Aditivos e nas Dependências

UNODC: *United Nations Office on Drugs and Crime*

VIH: Vírus da Imunodeficiência Humana

WHO: *World Health Organization*

Índice

Introdução.....	1
Psicose e Doenças do Espectro da Esquizofrenia	3
Epidemiologia.....	4
Cannabis	5
Legislação em Portugal.....	5
Epidemiologia.....	5
Componentes e Fisiologia	6
Canabinóides Sintéticos	8
Legislação Portuguesa.....	8
Epidemiologia.....	9
Consequências do Consumo	9
Transtornos induzidos e associados ao Uso de Canabinóides	11
Quadros Psicóticos associados ao Consumo de Canabinóides	13
Etiologia	13
Fatores de Risco	14
Intoxicação com perturbações da percepção	16
Perturbação psicótica induzida por substâncias	16
Consumo de Canabinóides e Esquizofrenia	17
Caracterização da Esquizofrenia.....	17
Esquizofrenia e Consumo de Canabinóides	18
Tratamento e Prognóstico.....	21
Conclusão.....	23
Referências Bibliográficas	25

Introdução

A saúde mental é uma parte integrante da saúde geral e do bem-estar, sendo considerada como o estado de bem-estar no qual o indivíduo tem consciência das suas capacidades, pode lidar com o *stress* habitual do dia-a-dia, trabalhar de forma produtiva e frutífera e é capaz de contribuir para a comunidade em que se insere. Existe uma elevada prevalência de perturbações psiquiátricas, estas representam até 25% de todas as doenças nos países desenvolvidos e são das que conferem maior incapacidade, morbilidade e mortalidade.¹

Portugal é o segundo país da União Europeia com a prevalência mais elevada de doenças psiquiátricas, onde cinco das dez primeiras causas de incapacidade e dependência psicossocial correspondem a doenças neuropsiquiátricas, nas quais a esquizofrenia está incluída como uma causa *major*.²

Apesar das perturbações pelo abuso de substâncias não estarem entre as patologias mais frequentes, a prevalência de consumo de substâncias psicoativas é mais elevada nos doentes com patologias psiquiátricas, quando comparado com o resto da população.³

As substâncias psicoativas atuam principalmente a nível do sistema nervoso central e têm a capacidade de modificar de forma temporária a função cerebral, com alterações da percepção, humor, comportamento e consciência. Estão também descritas consequências físicas e mentais permanentes como resultado de um consumo abusivo.

De todas as substâncias ilícitas com propriedades psicoativas, o *cannabis* é a mais consumida em todo o mundo, de forma independente do sexo, faixa etária, região e estado socioeconómico.⁴

Ao longo dos últimos anos têm-se observado alterações e criação de políticas sobre o *cannabis* que vão de encontro à despenalização do consumo, dentro de contextos bem definidos. Estas decisões têm incitado diversas intervenções no sentido de compreender e explorar os benefícios e riscos, físicos e mentais, de curto e de longo prazo, associados a este consumo.

Existem também canabinóides sintéticos, novas substâncias psicoativas, que são produzidos de uma forma não controlada e na maior parte dos países têm uma legislação diferente da do consumo de *cannabis*. Por serem recentes, diversificados e estarem em constante mudança, estas substâncias são muito difíceis de estudar e monitorizar.⁵

Desde o século XX há descrições de transtornos psicóticos agudos associados ao consumo de *cannabis*. Mais recentemente, há relatos e estudos que associam esta substância a quadros psicóticos mais persistentes e que procuram uma relação entre o consumo de *cannabis* e o posterior diagnóstico de esquizofrenia. A comunidade científica tem tentado objetivar se os consumos predispoem ao aparecimento da esquizofrenia, ou se por outro lado, os consumidores já têm características intrínsecas que os predispoem para esta doença psiquiátrica.

Tendo isto em conta, esta revisão bibliográfica mostra a realidade atual no que diz respeito ao consumo de canabinóides e foca-se no prejuízo mental associado ao uso destas substâncias, nomeadamente ao potencial desenvolvimento de quadros psicóticos e de doenças do espectro da esquizofrenia. Para além disso serão revistos os modelos etiológicos aceites, os fatores de risco, a sintomatologia e o tratamento destas perturbações.

De forma a caracterizar e sistematizar os transtornos, foram utilizados os critérios de diagnóstico da 5ª edição do Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais (DSM-5). Tal se deve ao facto da maior parte dos artigos publicados também definirem os transtornos mentais segundo este manual.

Psicose e Doenças do Espectro da Esquizofrenia

Segundo o DSM-5, consoante a apresentação dos sintomas, a sua intensidade e duração, as psicoses e os transtornos do tipo da esquizofrenia, dividem-se em: delirante, psicótico breve, esquizofreniforme, esquizoafetivo, esquizofrenia, transtornos induzidos por substâncias e transtornos psicóticos devido a condição médica.

Destes, apenas o transtorno induzido por substâncias é classificado como uma consequência fisiológica do consumo de substâncias psicoativas, classe à qual os canabinóides pertencem.

Representam um grupo heterogéneo de doenças, cujos sintomas e sua gravidade podem prever o prognóstico, desenvolvimento de défices e orientar o tratamento. Têm em comum serem definidos pela presença de um ou mais destes sinais e sintomas: delírios, alucinações, discurso desorganizado, comportamento motor anormal e sintomas negativos.⁶

Os delírios são falsas convicções sustentadas e incompreensíveis para os restantes indivíduos, que não são passíveis de mudança ou serem rebatidas pela lógica.

As alucinações são alterações da sensopercepção, que se traduzem em experiências semelhantes à percepção mas que ocorrem sem um estímulo externo, não estão sobre o controlo voluntário e podem ocorrer em qualquer esfera sensorial (gustativa, visual, corporal, olfativa ou auditiva).

A desorganização do pensamento pertence aos transtornos do pensamento formal, podendo ser deduzido através do discurso do doente. Estes caracterizam-se por perda de associação de ideias, neologismos, bloqueios do pensamento, descarrilamento de ideias, entre outros.

Os comportamentos motores grosseiramente desorganizados ou anormais manifestam-se de diversas formas e podem ser observados em comportamentos dirigidos a um objetivo, consequentemente, levam a dificuldades na realização de tarefas do quotidiano.

Os sintomas negativos são mais proeminentes na esquizofrenia do que nos outros transtornos psicóticos. Os mais comuns são: expressão emocional diminuída (fala monocórdica, redução da expressão facial e contacto visual) e a avolia (diminuição das atividades com uma finalidade). São também descritos outros sintomas negativos, como:

alogia (discurso diminuído), anedonia (diminuição da capacidade de ter prazer) e falta de sociabilidade.

Epidemiologia

Não existem muitos dados relativos à epidemiologia destes transtornos, mas o mais frequente é a esquizofrenia, que afeta aproximadamente 1% da população.⁷

A prevalência do transtorno psicótico induzido por substâncias psicoativas na população em geral é desconhecida, mas estima-se que entre 7 a 25% dos indivíduos que apresentam um primeiro episódio de psicose, esta seja devida a um transtorno psicótico induzido por substâncias.⁶

Em Portugal, no Serviço Nacional de Saúde (SNS), entre 2010 e 2014 o número de internamentos hospitalares devido a eventos psicóticos têm-se mantido estável nos 10 mil internamentos anuais. Já os internamentos por perturbações mentais induzidas por substâncias psicoativas têm vindo a aumentar de 313 internamentos em 2010 para 465 em 2014.⁸

Cannabis

Legislação em Portugal

Desde 1 de julho 2001 (Decreto Lei (DL) nº 30/2000 de 29 de Novembro, revisto a 30 de Novembro de 2011, DL n.º 114/2011), que o problema associado ao consumo de substâncias ilícitas foi descriminalizado, passando a ser encarado como um problema de saúde pública. Começou a ser permitida a posse de pequenas quantidades para consumo próprio, sendo as sanções penais substituídas por sanções civis e programas de desvio. Portugal é então um dos poucos países na União Europeia onde o *cannabis* apesar de ser ilegal, a posse de pequenas quantidades para consumo próprio não é punida por sanções penais.⁹

Entende-se por consumo próprio “*doses que não poderão exceder a quantidade necessária para o consumo médio individual durante o período de 10 dias*” (DL nº 30/2000 de 29 de Novembro). Assim sendo, a posse de *cannabis* é punida como contraordenação se não exceder os valores correspondentes a 10 doses diárias: 2,5g de erva (flor ou folha), ou 0,5g de haxixe (resina) ou 0,25g de óleo de *cannabis*; acima desse valor é considerado tráfico de droga e como tal existem sanções penais (Portaria 94/96, de 26 de Março).

Epidemiologia

Desde sempre, o homem procurou substâncias com propriedades psicoativas para o uso recreativo. Atualmente, os canabinóides são de forma consistente a substância ilícita mais consumida independentemente do grupo etário, sexo e região.⁴

Em 2016, no que diz respeito ao consumo de *cannabis* nos últimos 12 meses, existe uma prevalência mundial de 2.5% e de 6.6% na União Europeia, onde 26.3% da população adulta inquirida refere ter experimentado pelo menos uma vez na vida.^{4,10}

Os últimos dados referentes a Portugal são de 2016. O *cannabis* é a substância psicoativa mais experimentada, com uma prevalência de 10% no que diz respeito consumo de pelo menos uma vez ao longo da vida. Quanto ao consumo de *cannabis* nos 12 meses prévios ao questionário existe uma prevalência de 5%. Verifica-se também que a prevalência do consumo de *cannabis* ao longo da vida (10%) é semelhante à prevalência no que diz respeito ao consumo de qualquer outra substância ilícita.¹¹

Comparando os 15 países da União Europeiaⁱ que realizaram inquéritos sobre o consumo de *cannabis* entre 2015 e 2016, Portugal fica abaixo da média, em 9º lugar no respeitante à população em geral (dos 15-74 anos) e em 12º lugar no que alude à população jovem (dos 15-34 anos), respeitante ao consumo de *cannabis* nos 12 meses prévios ao questionário.^{11,12}

Mesmo assim, mais de metade dos consumidores de *cannabis* refere consumir 4 ou mais vezes por semana, existindo também um número elevado de consumidores com um risco moderado a alto (avaliado através do *Cannabis Abuse Screening Test (CAST)*), correspondente a 0.7% de todos os consumidores e 1.2% dos consumidores jovens.¹³ Os consumos de alto risco, que por definição estão associados a dano pessoal, são mais frequentes nos homens jovens institucionalizados, onde até 87% dos jovens em centros educativos e 69% dos prisioneiros afirmaram ter consumido *cannabis* pelo menos uma vez ao longo da vida.^{14,15}

Comparando os dados de 2012 com os mais recentes de 2016, em Portugal, verificou-se um agravamento dos padrões de consumo de *cannabis*, com mais pessoas a consumir e mais consumidores frequentes e diários. Este consumo aumentou de forma mais significativa nas mulheres entre 25 e 44 anos, que levou a uma consequente diminuição no rácio de masculinidade.¹¹

O consumo de canabinóides têm então uma importância crescente, verificando-se um aumento no número de utentes em tratamento ambulatorio na rede pública, que apontam como substância principal os canabinóides.¹⁶ Assim, atualmente, esta é a principal substância ilícita que motiva a procura de ajuda e a segunda no que diz respeito à necessidade de terapêutica específica para a cessação do consumo (depois dos opiáceos).¹⁷

Componentes e Fisiologia

O sistema canabinóide endógeno é formado pelos recetores canabinóides *Cannabinoid Binding receptor type-1 e type-2* (CB1 e CB2), por canabinóides endógenos (anandamida e 2-araquidonoglicerol) e enzimas responsáveis pela síntese e degradação dos mesmos. Funciona essencialmente por retro excitação ou inibição sináptica, sendo que os endocanabinóides libertados a partir do neurónio pós-sináptico vão atuar nos recetores pré-sinápticos, de forma a modular a libertação de outros neurotransmissores.¹⁸

ⁱ Espanha, República Checa, Holanda, Croácia, Irlanda, Reino Unido, Áustria, Alemanha, Eslováquia, Portugal, Noruega, Letónia, Chipre e Hungria

Existem então dois tipos de recetores canabinóides. O CB1, que é mais abundante no sistema nervoso central, particularmente no córtex pré-frontal, gânglios da base, hipocampo e cerebelo.¹⁹ Por outro lado, o CB2, que está maioritariamente presente a nível periférico no sistema imunológico, pelo que a sua ativação se reflete numa série de alterações sistémicas, tais como a imunossupressão.²⁰

Os canabinóides para uso recreativo, obtêm-se preferencialmente da planta *cannabis sativa*, que pode ser consumida na sua forma natural (flor ou folha seca) ou processada (resina ou óleo), por via oral ou inalada.²¹ Os principais componentes desta planta são o Δ 9-tetrahidrocanabinol (delta-9-THC) e o canabidiol.

O delta-9-THC é responsável pela sobreativação do sistema canabinóide endógeno, por ser agonista parcial dos recetores canabinóides CB1 e CB2, tendo mais afinidade para os recetores CB1 do que o canabidiol, o que faz com que o delta-9-THC seja o principal composto psicoativo do *cannabis*, já que a ativação do recetor CB1 é o que desencadeia a maioria dos efeitos psicoativos dos canabinóides.^{19,20}

Por outro lado, o canabidiol atua como antagonista indireto dos recetores canabinóides CB1 e CB2, tendo a capacidade para antagonizar a ação dos agonistas destes recetores. Possui, por isso, alguns efeitos antipsicóticos e ansiolíticos.^{22,23}

Conclui-se então que o rácio entre a quantidade de delta-9-THC e canabidiol (rácio THC:CBD), assim como a potência destes compostos é um dos principais fatores que determina o poder psicoativo do *cannabis* e seus derivados.²⁴

Canabinóides Sintéticos

Em 2008, foram detetados pela primeira vez canabinóides sintéticos na Europa. Correspondem a um grupo muito heterogéneo de substâncias psicoativas, produzidas em laboratório, que imitam o efeito do delta-9-THC.⁵ A maioria delas são agonistas totais, com alta afinidade, do recetor canabinóide CB1, o que se traduz numa maior potência e maior efeito psicoativo, quando comparados ao *cannabis* natural.²⁵

Representam o maior grupo de novas substâncias psicoativas (NSP), existindo atualmente aproximadamente 200 tipos conhecidos de canabinóides sintéticos. São genericamente classificados como “drogas legais” ou “*Spice*” e são vendidas na internet com o rótulo de “misturas de erva para fumar” ou “ilegais para o consumo humano”. O facto de não haver controlo sobre a produção destas substâncias, faz com que haja grande variação entre lotes e marcas, tornando-se imprevisível o seu efeito psicoativo e potencial neurotóxico.²⁶

Legislação Portuguesa

No que diz respeito ao consumo de canabinóides sintéticos, a Portaria 94/96 de 26 de Março, estabelece como limite máximo de posse (correspondente a 10 doses diárias) uma quantidade de 0.05g de delta9-THC, a posse de quantidades superiores é punida por sanções legais.

Também a comercialização e publicitação das NSP que já são conhecidas e das que possam vir a surgir no mercado, é punida por sanções legais, segundo o DL nº 54/2013. Este DL tem como outros objetivos: proteger a população jovem, que é a mais predisposta à experimentação destas substâncias, reforçar as ações preventivas e transmissão da informação sobre os efeitos nocivos das NSP.

Para o efeito, define-se NSP como todas as substâncias não controladas ao abrigo de legislação própria que podem constituir uma ameaça para a saúde pública comparável às substâncias previstas na legislação, com perigo para a vida, ou para a saúde e integridade física, sendo que a listagem das mesmas está disponível na portaria nº 154/2013 de 17 de Abril.

Epidemiologia

Têm uma grande diversidade química, surgem a um ritmo acelerado e são elaborados de forma a não serem identificados nos testes *standard* de deteção de *cannabis*. Este facto leva a que sejam difíceis de detetar, monitorizar e dar resposta, existindo poucas informações disponíveis sobre a dimensão do consumo e efeitos a longo prazo destas substâncias.

Na Europa entre 2011 e 2016, a prevalência de consumo de NSP no último ano variou entre 0% na Polónia e 10% na Irlanda.¹⁰ Em Portugal segundo dados referentes a 2016, houve uma prevalência de consumo de NSP nos últimos 12 meses de 0.3%, o que reflete uma ligeira descida em relação a 2012 (primeiro registo: 0.4%), possivelmente devido à criação das políticas de controlo.¹¹ De enfatizar, que as NSP não dizem respeito apenas aos canabinóides sintéticos, mas sim a um leque muito grande e diversificado de substâncias com propriedades psicoativas.

Num estudo que envolveu jovens dos Estados Unidos entre os 13 e os 19 anos, verificou-se uma prevalência respeitante ao consumo de canabinóides sintéticos em 2011 de 11.86%, que diminuiu para menos de metade em 4 anos, com uma prevalência de 4.75% em 2015.²⁷

Consequências do Consumo

Desde a descoberta dos primeiros canabinóides sintéticos, começaram a aparecer relatos de intoxicações por estas substâncias no serviço de urgência. Há descrições de intoxicações em massa, como consequência de um produto adulterado cuja elaboração e construção não é controlada nem testada. Os sinais e sintomas frequentes da intoxicação incluem: taquicardia, hipertensão arterial, hiperglicemia, hipocalémia, vômitos, agitação extrema e convulsões. Também estão associados a outras consequências, como: ansiedade, ataques de pânico, quadros psicóticos transitórios e persistentes e desconforto torácico.^{28,29,30}

Quando comparadas com o *cannabis* estão associados a um risco mais elevado de desencadear surtos psicóticos. Pensa-se que tal acontece pelo seguinte: serem agonistas totais com alta afinidade para recetor endocanabinoide CB1, ao contrário do delta9-THC que é um agonista parcial do CB1; não conterem canabidiol na sua composição (rácio THC:CBD maior) e terem semi-vidas mais longas. O seu consumo está também associado ao desenvolvimento rápido de tolerância e abstinência, com sintomas semelhantes aos do *cannabis*.^{31,32,33}

No que diz respeito às mortes atribuídas ao consumo de canabinóides sintéticos, são raras, e frequentemente estão associadas ao consumo concomitante de outras substâncias psicoativas, como o *cannabis*, álcool, opióides e benzodiazepinas. Estas mortes podem dever-se a complicações psiquiátricas como psicose (com alucinações ou delírios) ou ideação suicida, mas a maioria são acidentais ou de causa desconhecida.^{34,35}

Transtornos induzidos e associados ao Uso de Canabinóides

Segundo o DSM-5 existem 10 substâncias psicoativas (incluindo o *cannabis* e seus derivados), que por terem capacidade de ativar diretamente o sistema de recompensa cerebral envolvido no reforço de comportamentos e criação de memórias, têm a capacidade para causar transtornos mentais relacionados com o consumo. No que diz respeito aos efeitos causados pelo consumo de substâncias psicoativas, é importante distinguir os transtornos por uso, dos induzidos pela substância.

O transtorno por uso do *cannabis* diz respeito a um conjunto de sinais e sintomas cognitivos, comportamentais e fisiológicos, que revelam o uso da substância, apesar da existência de problemas psicossociais relacionados com esta. Para o seu diagnóstico é necessário a existência de pelo menos dois destes critérios: baixo controlo sobre o uso da substância, que se reflete em consumos maiores do que o desejado em duração ou quantidade, tentativas mal sucedidas para reduzir ou parar, muito tempo gasto para obter ou recuperar dos efeitos do *cannabis*, desejo ou necessidade de consumir; prejuízo social e pessoal associado ao consumo, com redução das atividades pessoais, laborais e sociais em prol do consumo; uso continuado e arriscado de canabinóides em situações em que isso representa perigo para o próprio ou para outros ou uso mantido apesar de existir um problema persistente ou recorrente que é causado ou exacerbado pelo consumo; tolerância ou abstinência.³⁶ A tolerância traduz-se numa necessidade de quantidades crescentes para a obtenção do efeito desejado ou num efeito acentuadamente menor com o uso continuado da mesma quantidade de *cannabis* e acontece de forma mais comum nos consumidores frequentes.³⁷

Por outro lado, os transtornos induzidos pelo consumo de *cannabis* dizem respeito ao desenvolvimento de uma síndrome reversível e específica, que ocorre devido ao consumo recente (intoxicação e abstinência), assim como a outros transtornos mentais induzidos pela substância. Na intoxicação, estão presentes os efeitos desejados e procurados pelos consumidores, que no caso de consumo de canabinóides se manifestam numa sensação de euforia ligeira seguida de uma sensação de relaxamento e desinibição. Estão também frequentemente evidentes outros efeitos, tais como: taquicardia, hipotensão ortostática, aumento de apetite, conjuntivas hiperemiadas e boca seca.³⁸ São ainda citados outros efeitos psicológicos, físicos e terapêuticos, tais como: perturbações amnésicas, psicose, episódios de ansiedade e pânico, descoordenação motora, analgesia e diminuição das náuseas, convulsões e pressão intraocular.^{39,40,41}

A abstinência pode estar associada a um transtorno induzido pelo consumo ou a um transtorno por uso da substância (situação mais frequente). Desenvolve-se até uma semana após a cessação do uso pesado ou prolongado e manifesta-se por pelo menos três destes sintomas: irritabilidade ou agressividade, ansiedade ou nervosismo, insónias ou sonhos perturbadores, anorexia ou perda de peso, humor deprimido e sintomas físicos (tremor, dor abdominal, sudorese, febre ou cefaleia), sintomas estes que causam sofrimento significativo e prejuízo pessoal.^{21,42}

Os transtornos mentais induzidos pelo consumo são mais persistentes do que a fase de intoxicação e hoje em dia são reconhecidos os transtornos psicóticos, de ansiedade e do sono associados ao consumo de canabinóides. Para o seu correto diagnóstico é importante excluir a existência de sintomas e patologia psiquiátrica prévia.³⁶

Quadros Psicóticos associados ao Consumo de Canabinóides

A psicose corresponde a um quadro psicopatológico clássico resultante da alteração dos dados imediatos da consciência, o que se traduz num pensamento desconectado do mundo exterior, não havendo a capacidade de distinguir a realidade da fantasia. Frequentemente inclui alucinações auditivas e delírios do tipo persecutório.^{43,44}

Os transtornos psicóticos relacionados com o consumo de substâncias psicoativas (como é o caso dos canabinóides) em pessoas sem história prévia de doença mental são, na maioria das vezes, uma consequência fisiológica do consumo destas substâncias.

Os sintomas têm de ser posteriores ao consumo e mais graves do que seria de esperar para a quantidade consumida e perfil do consumidor. Há alterações do nível da consciência, com delírios ou alucinações, mas também podem ocorrer sintomas negativos e alterações do comportamento psicomotor.³⁶

Etiologia

Existem três principais teorias para a etiologia dos quadros psicóticos associados ao consumo de canabinóides: a teoria Dopaminérgica, a Gabaérgica e a Glutamatérgica.

A teoria Dopaminérgica defende que mudanças na concentração de dopamina em determinados locais do cérebro vão ser responsáveis pelo aparecimento de sintomas psicóticos. Assim, como a ativação do recetor CB1 pelo delta-9-THC e compostos semelhantes a este, desencadeia uma série de alterações fisiológicas que incluem a estimulação de neurónios mesolímbicos, com consequente aumento da dopamina na porção ventral do núcleo estriado e córtex pré-frontal. Esta hiperexcitação dopaminérgica pode ser uma das causas dos sintomas positivos (delírios e alucinações) após o consumo de canabinóides. Também é aceite que aumentos dos níveis de dopamina vão causar exacerbação e incremento da gravidade dos sintomas psicóticos em doentes com esquizofrenia.⁴⁵

Por outro lado, a teoria Gabaérgica apoia que a ativação dos recetores CB1 no hipocampo e neocórtex levam a uma redução na libertação do neurotransmissor inibitório GABA, com consequente desinibição da sincronização das células piramidais. Estes fenómenos estão relacionados com alterações na perceção de estímulos externos e processos de memória e atenção. Consequentemente, uma perturbação a este nível, com o consumo de canabinóides, pode dar origem a transtornos psicóticos.⁴⁶

Por fim, a teoria Glutamatérgica apoia que a ativação de recetores CB1 associados a neurónios de glutamato provoque uma diminuição de resposta dos recetores de glutamato NMDA em diversas zonas do sistema nervoso central, com consequente acentuação da diminuição da atividade Gabaérgica e potenciação do efeito psicogénico.⁴⁷

Fatores de Risco

Quando se compara dados epidemiológicos dos quadros psicóticos em consumidores e não consumidores de canabinóides, verifica-se que os consumidores têm um risco aumentado, em que o primeiro episódio ocorre numa idade mais precoce e está associado a uma duração de psicose não tratada menor, mais recaídas, sintomas positivos persistentes e má adesão ao tratamento instituído.^{48,49}

Estima-se que os quadros psicóticos ocorram em até 20 a 50% dos consumidores de canabinóides e são mais ou menos prováveis de ocorrer dependendo da existência de patologia psiquiátrica de base, da vulnerabilidade genética, história pessoal e familiar, padrão de consumo e composição dos canabinóides.⁵⁰

Existem uma série de polimorfismos genéticos que estão associados a um aumento da suscetibilidade a desenvolver transtornos psicóticos. Entre eles, os genes mais descritos são os seguintes: AKT1, DAT1 e COMT.

O gene AKT1 codifica uma enzima que integra a cascata de sinalização do recetor de dopamina no corpo estriado. O delta-9-THC, principal composto ativo dos canabinóides, pela estimulação dos recetores CB1 e CB2 vai ativar a via AKT1. Polimorfismos neste gene, que diminuam a atividade enzimática e consequentemente aumentem os níveis de dopamina, vão aumentar os sintomas psicomiméticos e a sensibilidade a transtornos psicóticos por consumo de canabinóides.^{51,52}

Outro gene estudado é o DAT1, que codifica um transportador de dopamina do corpo estriado. Um polimorfismo neste gene que resulte numa diminuição da atividade enzimática, leva a um aumento dos níveis de dopamina no corpo estriado e por isso vai aumentar a sensibilidade aos efeitos psicoativos do delta-9-THC. Está descrito a existência de sinergismo entre os polimorfismos dos genes AKT1 e DAT1.⁵³

Por fim, a enzima *catechol-O-methyltransferase* (COMT) tem como função degradar a dopamina e outras catecolaminas no córtex pré-frontal. Um polimorfismo comum no gene que codifica a COMT é a substituição da valina pela metionina, que resulta num aumento de até 40% da atividade enzimática com consequente diminuição dos níveis de dopamina no córtex pré-frontal, o que se traduz em alterações da memória e performance cognitiva.

Por outro lado, este polimorfismo também é responsável pelo aumento da dopamina a nível mesolímbico, o que pode fundamentar um aumento da suscetibilidade a quadros psicóticos pelo consumo de canabinóides, principalmente em adolescentes.⁵⁴ Contudo, nos últimos anos tem havido controvérsia sobre esta associação uma vez que a mesma não tem sido evidenciada.^{55,56}

Outro fator associado a um aumento da vulnerabilidade e risco de transtornos psicóticos associados ao consumo de canabinóides diz respeito à história familiar, em que os consumidores com história familiar de esquizofrenia ou outros transtornos do espectro da esquizofrenia vão ser mais predispostos ao surgimento de perturbações psicóticas.⁵⁷

No que concerne ao padrão de consumo existem vários aspetos que podem influenciar o surgimento de transtornos psicóticos associados ao consumo de *cannabis*, como a dose, duração e frequência do consumo e o uso concomitante de outras substâncias com propriedades psicoativas. Sabe-se que os quadros psicóticos ocorrem mais frequentemente em consumidores diários, de altas doses, que iniciaram o consumo numa fase precoce da vida e sejam consumidores de outras substâncias psicotrópicas.

Apesar de ser cada vez mais aceite o consumo de *cannabis* entre os adolescentes e jovens adultos, estes são particularmente suscetíveis aos efeitos psicogénicos dos canabinóides exógenos. Tal ocorre por estarem numa fase essencial para o desenvolvimento e maturação de diversos órgãos e sistemas, incluindo o sistema endocanabinóide, que é fundamental para o neurodesenvolvimento e neuroplasticidade. Logo, o consumo de canabinóides leva a repercussões ao nível da funcionalidade do sistema endocanabinóide, havendo evidência de que quanto mais cedo começarem os consumos, maior vai ser o risco de desenvolvimento de quadros psicóticos transitórios ou prolongados.^{58,59,60}

Quanto à composição e potência, os principais componentes do *cannabis* são o delta-9-THC (principal composto psicoativo) e o canabidiol. O canabidiol por ter a capacidade de antagonizar os efeitos dos agonistas dos recetores dos canabinóides CB1 e CB2, como é o caso do delta-9-THC, possui algumas propriedades antipsicóticas. Também são conhecidos outros efeitos do canabidiol: ansiolítico, anticonvulsivante e anti-inflamatório.^{23,61} Ao longo dos últimos anos tem-se verificado um aumento no rácio THC:CBD tanto nos canabinóides sintéticos como no *cannabis*, o que se traduz num maior poder psicogénico e capacidade de desencadear surtos psicóticos.³³

Por fim, existem alguns autores que defendem que, antecedentes pessoais de trauma durante a infância, estão associados a um padrão de consumo de alto risco de canabinóides, o que por sua vez favorece o desenvolvimento de quadros psicóticos.^{62,63}

No que diz respeito à relação temporal entre o consumo de canabinóides e a ocorrência de eventos psicóticos: estes podem dever-se ao uso de canabinóides e manifestar-se durante a fase de intoxicação ou podem ser induzidos pelo consumo destas substâncias e prolongar-se até um mês após a cessação.

Intoxicação com perturbações da percepção

Desde o início do século XX há artigos e publicações que relacionam e descrevem alterações de comportamento e surtos psicóticos transitórios que surgem pelo consumo de *cannabis*.⁶⁴

A intoxicação aguda com perturbação da percepção corresponde a um transtorno pelo consumo de *cannabis* ou dos seus derivados, cujas reações e sintomas são mais exagerados aos que eram de esperar para a dose consumida.^{65,66}

A sintomatologia reflete alterações psicológicas e comportamentais clinicamente significativas, como por exemplo: descoordenação motora, euforia, ansiedade, alterações do juízo crítico e isolamento social, associados a alucinações (com teste de realidade intacto), delírios e défices cognitivos.³⁶

Os sinais e sintomas são transitórios, dose-dependentes e não ultrapassam o período de intoxicação.

Pelo seu carácter agudo e incapacitante, observam-se frequentemente nos serviços de urgência ou outros serviços de atendimento de patologias agudas.^{32,67}

Perturbação psicótica induzida por substâncias

Mais recentemente, há relatos de episódios de psicose por canabinóides que persistem mais do que a fase de intoxicação.

Para o correto diagnóstico de perturbação psicótica induzida por canabinóides é necessário haver delírios e/ou alucinações, que se desenvolvem durante ou pouco tempo após a intoxicação ou como resultado da abstinência e que persistem por um período prolongado de tempo (até um mês) após a cessação da abstinência ou intoxicação aguda, ocorrendo na ausência de evidência de uma perturbação psicótica independente.⁶ Frequentemente estão associados a outros sintomas, tais como: labilidade emocional, amnésia, confusão e desorientação.⁶⁸

Consumo de Canabinóides e Esquizofrenia

Caracterização da Esquizofrenia

A esquizofrenia é uma das doenças mentais mais graves, está presente a nível global de forma independente da classe social e raça.⁶⁹ Encontra-se igualmente distribuída entre os dois sexos, geralmente começa a manifestar-se entre o final da adolescência e o início da vida adulta, mais precocemente nos homens (20-25 anos) do que nas mulheres (25-30 anos, segundo pico aos 40 anos). O início precoce de sintomas psicóticos é um preditor de gravidade e de pior prognóstico.⁷⁰

A esquizofrenia tem um quadro clínico diversificado, que nem sempre é facilmente perceptível. Os sintomas envolvem aspetos ligados ao pensamento (com alterações da forma e do conteúdo), perceção, funções cognitivas, afetividade e comportamento, com consequente défice de relações interpessoais, perda de contacto com a realidade e alteração da personalidade.

Segundo o DSM-5, para o diagnóstico da esquizofrenia têm que estar presentes pelo menos dois destes sintomas: delírios, alucinações, discurso desorganizado, comportamento anormal e sintomas negativos. Associados a prejuízo acentuado nas diferentes áreas: trabalho, relações interpessoais ou autocuidado. Os sintomas e sinais têm que estar presentes de forma contínua durante pelo menos seis meses (expeto se forem tratados com sucesso), incluindo pelo menos um mês de fase ativa e podendo estar presentes sinais prodrómicos ou residuais.⁶

Para se fazer o diagnóstico de esquizofrenia, os sintomas não podem ser uma consequência do consumo de substâncias psicoativas. No caso de um doente com quadros psicóticos prolongados no contexto de consumo de canabinóides, só deve ser assumido o diagnóstico de esquizofrenia se este estiver em abstinência.

Na fase ativa da doença predominam os sintomas positivos. Esta fase inclui: delírios, os de conteúdo persecutório e de roubo de pensamento são os mais comuns; alucinações, as mais frequentes são as auditivo-verbais de carácter crítico ou pejorativo; alterações do pensamento, que podem ir desde dificuldades em manter uma conversa ou uso de neologismos até um discurso ilógico e incompreensível; rigidez ou discordância afetiva e alterações do comportamento, como agressividade, comportamentos bizarros, evicção de contacto visual e estereotípias.⁷¹

Na fase prodrómica ou residual, podem estar presentes os sintomas da fase aguda de uma forma atenuada ou podem estar presentes apenas sintomas negativos.

Os sintomas negativos acompanham a evolução da doença, refletindo o estado deficitário da motivação, emoção, discurso, pensamento e relações interpessoais. Incluem a anedonia, apatia, isolamento social, embotamento social e pobreza de discurso.⁷²

No que diz respeito aos défices cognitivos, podem estar presentes na altura do diagnóstico da esquizofrenia e incluem, mais frequentemente, défices de memória verbal, memória de trabalho, atenção, aprendizagem, linguagem e funções executivas.^{73,74,75,76}

Esquizofrenia e Consumo de Canabinóides

A esquizofrenia está comumente associada a outras comorbilidades psiquiátricas, tais como: síndromes depressivas, transtornos de pânico, fobia social, consumo de substâncias, *stress* pós-traumático e transtorno obsessivo-compulsivo. Destas, as mais frequentes são as síndromes depressivas e os transtornos relacionados com o consumo de substâncias.

Entre os doentes com esquizofrenia, a prevalência de consumo de substâncias psicoativas é superior à população em geral, sendo que a principal substância relatada é o álcool, seguida pelo *cannabis*.⁷⁷ Os doentes com esquizofrenia são mais sensíveis aos efeitos das substâncias e mesmo quando estão em abstinência, são mais suscetíveis a recaídas, após a exposição a pequenas quantidades.⁷⁸

Estes consumos estão associados a: má adesão terapêutica, ideação suicida, maior número de hospitalizações, agressividade, vitimização, baixa capacidade funcional e outras comorbilidades como o vírus da imunodeficiência humana (VIH) e Hepatite. A presença de consumos, mesmo quando moderados, complica o curso e tratamento da doença esquizofrénica.^{79,80,81}

Existem dois modelos que tentam explicar o porquê do consumo de canabinóides ser mais alto nos doentes com esquizofrenia.

O modelo da vulnerabilidade-stress propõe a existência de uma predisposição genética que, quando associada a certos fatores ambientais, precipita a ocorrência de doenças psiquiátricas e comportamentos de adição. Neste sentido, estes dois transtornos estão relacionados e os canabinóides podem servir como fator ambiental *trigger* ou precipitante em indivíduos vulneráveis. Este modelo é apoiado pelo facto de doentes com problemas de adição terem idades mais baixas à data do diagnóstico de esquizofrenia.^{82,83}

O modelo da automedicação sugere que o uso de substâncias psicoativas surge nestes doentes, na tentativa de contrariar os sintomas da doença, principalmente os

sintomas negativos como o embotamento afetivo e a avolia, ou os comuns efeitos secundários dos neurolépticos, como por exemplo os efeitos extrapiramidais.^{84,85} Por outro lado, sabe-se que este consumo pode exacerbar sintomas psicóticos, apesar do uso regular de antipsicóticos previstos nestes doentes.⁸⁶

A apoiar o modelo da automedicação existe a síndrome amotivacional associada ao consumo de canabinóides, que é descrita no DSM-5 como uma possível consequência do consumo crónico e que se manifesta, por exemplo, no pobre desempenho escolar e problemas sociais.

É um distúrbio que afeta um grande número de consumidores crónicos de canabinóides e caracteriza-se pela presença de apatia, com motivação reduzida para comportamentos dirigidos a objetivos, associada a uma diminuição das funções cognitivas.^{87,88} Em termos fisiológicos, esta falta de motivação pode refletir uma alteração no sistema de recompensa cerebral, onde o *cannabis* se torna o principal motivador, o que leva a uma diminuição do papel das outras atividades (laborais, sociais e pessoais).⁸⁹

No que diz respeito ao declínio das funções cognitivas dos doentes com esquizofrenia, há alterações no juízo crítico, memória, atenção e capacidade de cálculo, com consequente fraco desempenho académico e laboral.⁹⁰ Ainda existe controvérsia sobre a capacidade dos canabinóides darem origem a um défice cognitivo permanente, como o que existe na esquizofrenia, mas a maioria dos estudos refere que os défices de associados ao consumo de canabinóides são transitórios e que o tempo de recuperação pode ir de semanas a meses após a cessação, dependendo do perfil do consumidor.^{91,92,93}

Além da apatia, estão descritos outros sintomas da síndrome amotivacional pelo consumo de canabinóides, tais como: isolamento social, perda de ideais e ambições pessoais, diminuição da expressão emocional e discurso, indiferença pelo que se passa ao seu redor e falta de autocuidado.⁹⁴ Estes sintomas são bastante semelhantes aos sintomas negativos presentes na esquizofrenia, que apesar de não serem patognomónicos, são característicos da doença.⁸⁸ Uma das áreas atuais de discussão científica e clínica é se estes sintomas, apesar de não cumprirem todos os critérios para o diagnóstico de esquizofrenia, podem traduzir uma fase precoce da doença e se por isso, os canabinóides podem ser uma das possíveis etiologias da doença esquizofrénica.

Existem autores que estudaram a possível relação entre o consumo de *cannabis* e o posterior desenvolvimento de esquizofrenia. Apesar de consistentemente se concluir que os consumidores de canabinóides têm uma maior probabilidade de desenvolver doenças

mentais, incluindo a esquizofrenia, existem uma série de limitações e fatores confundidores nos estudos realizados, que não podem ser ignorados. Assim, a maioria destes estudos não alcança um grau significativo de evidência científica nessa relação.^{95,96,97,98,99}

As principais limitações e fatores confundidores encontrados dizem respeito: ao tamanho das amostras e perda de utentes no período de follow-up; ao facto dos consumidores frequentes de *cannabis* e as pessoas com um risco elevado de desenvolver doenças mentais partilharem características; haver maior consumo de outras substâncias psicoativas entre os consumidores de *cannabis* e, por fim, a dificuldade na diferenciação dos sintomas psicóticos por intoxicação de canabinóides ou por doença mental.

Conclui-se então que a associação entre o consumo de canabinóides e o posterior desenvolvimento de doença esquizofrénica ainda é controverso. Os canabinóides não são nem necessários nem suficientes para causar esquizofrenia, mas constituem um fator de risco para desenvolver a doença em pessoas predispostas ou mais vulneráveis a quadros psicóticos.

Tratamento e Prognóstico

O consumo de canabinóides e seus efeitos têm uma importância crescente a nível global. Atualmente em Portugal, cerca de 40% dos utentes que recorrem ao SNS na tentativa de cessar os consumos referem como substância principal o *cannabis*.¹¹ Este tratamento passa pela inclusão de medidas terapêuticas (farmacológicas e não farmacológicas), que dependem essencialmente dos sintomas presentes associados ao consumo e da motivação pessoal para a cessação do consumo de substâncias psicoativas.

Em todos os consumidores, o uso de canabinóides deve ser desencorajado com o objetivo de reduzir e atingir a abstinência mantida, sendo que a severidade dos sintomas na fase abstinência estão associados a uma maior probabilidade de recaída. A abstinência mantida é especialmente importante nos consumidores com múltiplos fatores de risco para transtornos psicóticos ou com esquizofrenia, em que a cessação destes consumo tem um impacto positivo na evolução da doença.¹⁰⁰

As terapias não farmacológicas, como a psicoterapia, psicoeducação e terapia cognitivo-comportamental, têm evidenciado um efeito bastante positivo, principalmente na manutenção da abstinência.¹⁰¹

Num quadro de intoxicação aguda com alterações da perceção, é necessário recorrer a psicofármacos para iniciar o tratamento sintomático, utilizando principalmente antipsicóticos. Fármacos ansiolíticos, como as benzodiazepinas, devem ser associados aos antipsicóticos, quando no episódio agudo há sinais de ansiedade ou ataques de pânico.

Nos quadros prolongados de psicose induzida por canabinóides, podem também ser associados estabilizadores de humor.

Existem fármacos que podem trazer benefícios acrescidos mas ainda não são globalmente aceites, como é o caso do rimonabant (antagonista dos recetores CB1) e do propranolol (que diminui alguns dos efeitos psíquicos e físicos por uso dos canabinóides). Também o canabidiol (com efeito antipsicótico, ansiolítico e anticonvulsivante) e o flumazenil, são fármacos que atualmente estão em estudo para ver qual o seu papel na reversão da intoxicação pelos canabinóides.^{102,103}

No que diz respeito à terapia de substituição, ainda não é globalmente aceite, estando a ser discutidos os possíveis benefícios do uso de agonistas CB1 como o

nabiximols e o dronabinol para a diminuição dos sintomas da síndrome de abstinência, não havendo ainda estudos que evidenciem vantagens a longo prazo.^{104,105}

No que diz respeito aos doentes com esquizofrenia, o consumo de *cannabis* leva a um agravamento do prognóstico. Nestes doentes, segundo a teoria da automedicação, deve-se evitar o uso prolongado de antipsicóticos típicos, como o haloperidol, uma vez que estes estão associados a maiores taxas de recaída, em que o uso de canabinóides é feito na tentativa de contornar os efeitos adversos extrapiramidais destes fármacos.¹⁰⁶ Devem ser então usados os antipsicóticos atípicos, com preferência para a clozapina, olanzapina e risperidona, que estão associadas a uma diminuição do consumo de *cannabis*, álcool e outras substâncias psicoativas.¹⁰⁷

Conclusão

Existe uma associação comprovada de forma consistente entre o consumo de canabinóides e quadros psicóticos agudos e mais persistentes. Estes transtornos não ocorrem em todos os consumidores, mas sim nos que sejam predispostos ou apresentem fatores de risco. Em termos de perfil do consumidor, são mais frequentes nos consumidores crônicos, nos que iniciaram o consumo numa fase precoce da vida e em consumidores de múltiplas substâncias psicoativas. Também estão associados ao consumo de canabinóides com um rácio THC:CBD elevado, como é o caso dos canabinóides sintéticos. Outros fatores de risco incluem a vulnerabilidade genética, história familiar de esquizofrenia, história pessoal de trauma na infância e doença psiquiátrica de base.

Conseguindo-se estabelecer uma associação entre o consumo de canabinóides e a posterior ocorrência de eventos psicóticos, coloca-se a questão se o consumo de canabinóides pode induzir a ocorrência de esquizofrenia. No entanto, é difícil estabelecer uma relação de causalidade entre o consumo de canabinóides e o posterior desenvolvimento de esquizofrenia, uma vez que existem muitos outros fatores implicados, como o consumo continuado de cannabis em doentes que apresentam quadros psicóticos tipo esquizofrenia, mas que por não terem a abstinência dos mesmos não deveriam ser classificados como esquizofrenia, segundo os critérios de diagnóstico do DSM-5, já que estes implicam a abstinência de substâncias psicoativas. Também, por outro lado, o uso concomitante de outras substâncias psicoativas, história de outras doenças mentais e existência de fatores de risco comuns para o desenvolvimento de quadros psicóticos em contexto de consumos de canabinóides e de esquizofrenia, dificultam o estabelecimento de uma correlação direta entre os consumos e o posterior desenvolvimento de esquizofrenia.

Segundo vários estudos, parece haver de forma consistente evidências que o consumo de canabinóides pode implicar vulnerabilidade para o desenvolvimento de processos psicóticos persistentes como a esquizofrenia. Assim, esta possível associação entre o uso de canabinóides e a esquizofrenia não deve ser desvalorizada, sendo necessários e imprescindíveis mais estudos e investigações nesse sentido.

Este trabalho focou-se no prejuízo mental associado ao consumo de canabinóides, não tendo sido analisados de forma pormenorizada outros efeitos associados ao consumo. Reconhecendo que os canabinóides podem estar associados a alguns efeitos terapêuticos como a analgesia e propriedades antieméticas, a utilização de canabinóides com fins

terapêuticos exige a criação de regulamentos próprios e um controlo rigoroso da sua utilização, principalmente em pessoas com predisposição para doenças mentais.

No que diz respeito ao uso recreativo, o *cannabis* é a substância ilícita mais consumida em todo o mundo. Ao longo dos anos tem-se verificado o aparecimento de formulações cada vez mais potentes, por terem maior concentração de delta-9-THC, que consequentemente estão associadas a maiores efeitos psicoativos e concomitantemente a quadros psicóticos transitórios ou mais prolongados. Torna-se então imperativa a implementação de medidas globais para a prevenção e redução do consumo, assim como a realização de estudos futuros para explorar outros possíveis riscos associados ao consumo de canabinóides.

Referências Bibliográficas

1. DGS: Programa Nacional para a Saúde Mental. Programa Nacional para a Saúde Mental 2017. 2017:19.
2. Xavier M, Baptista H, Mendes JM, Magalhães P, Caldas-de-Almeida JM. Implementing the World Mental Health Survey Initiative in Portugal - rationale, design and fieldwork procedures. *Int J Ment Health Syst*. 2013;7(1). doi:10.1186/1752-4458-7-19.
3. Caldas de Almeida J, Xavier M, Cardoso G, et al. Estudo Epidemiológico Nacional de Saúde Mental - 1.º Relatório. *Lisboa Fac Ciências Médicas, da*. 2013.
4. UNODC. Executive summary: conclusion and policy implications of the world drug report 2017. In: *Booklet 1*. ; 2017. https://www.unodc.org/wdr2017/field/Booklet_1_EXSUM.pdf.
5. EMCDDA. Relatório Europeu sobre Drogas. In: *Cap1: A Oferta de Drogas e o Mercado*. ; 2017:Cap1: A oferta de drogas e o mercado. doi:10.2810/7534.
6. American Psychiatric Association. Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais - 5ª Edição. In: *Espectro Da Esquizofrenia e Outros Transtornos Psicóticos*. ; 2013:87-122. doi:10.1176/appi.books.9780890425596.744053.
7. Qin W, Liu C, Sodhi M, Lu H. Meta-analysis of sex differences in gene expression in schizophrenia. *BMC Syst Biol*. 2016;10(1). doi:10.1186/s12918-015-0250-3.
8. DGS. *Saúde Mental Em Números – 2015*.; 2016.
9. EMCDDA, SICAD. *Portugal Country Drug Report 2017*.; 2017.
10. EMCDDA. Relatório Europeu sobre Drogas. In: *Cap2: Consumo de Drogas, Prevalência e Tendências*. ; 2017. doi:10.2810/7534.
11. Balsa C, Vital C, Urbano C. *IV Inquérito Nacional Ao Consumo de Substâncias Psicoativas Na População Geral , Portugal 2016/2017 - I Relatório Final*.; 2017.
12. Feijão F. *Estudo Sobre Os Consumos de Álcool, Tabaco, Drogas e Outros Comportamentos Aditivos e Dependências-2015*.; 2015. http://www.sicad.pt/BK/EstatisticalInvestigacao/EstudosConcluidos/Documents/2016/SICAD_ECSTD_15_Sumário_Executivo.pdf.
13. SICAD. *Consumo Frequente / de Alto Risco de Cannabis Sumário*.; 2017.
14. Carapinha L, Guerreiro C, Ribeiro C, Ferreira L. *Inquérito Sobre Comportamentos Aditivos Em Jovens Internados Em Centros Educativos 2015*.
15. Mendes R, Gaspar S, Fonseca RB, Oliveira C, Dias C. *Inquérito Nacional Sobre Comportamentos Aditivos Em Meio Prisional 2014*.
16. SICAD. *A Situação Do País Em Matéria de Drogas e Toxicodependências. Relatório Anual 2016*. doi:10.1017/CBO9781107415324.004.
17. EMCDDA. Relatório Europeu sobre Drogas. In: *Cap3: Danos Causados Pela Droga e Respostas*. ; 2017. doi:10.2810/7534.
18. Lu HC, MacKie K. An introduction to the endogenous cannabinoid system. *Biol Psychiatry*. 2016;79(7):516-525. doi:10.1016/j.biopsych.2015.07.028.
19. Mizrahi R, Watts JJ, Tseng KY. Mechanisms contributing to cognitive deficits in cannabis users. *Neuropharmacology*. 2017;124:84-88. doi:10.1016/j.neuropharm.2017.04.018.
20. Malfitano AM, Basu S, Maresz K, Bifulco M, Dittel BN. What We Know and Don't

- Know About the Cannabinoid Receptor 2 (CB2). *Semin Immunol.* 2014;26(5):369-379. doi:10.1016/j.smim.2014.04.002.
21. WHO. *The Health and Social Effects of Nonmedical Cannabis Use Cannabis.*; 2016.
 22. Iseger TA, Bossong MG. A systematic review of the antipsychotic properties of cannabidiol in humans. *Schizophr Res.* 2015;162(1-3):153-161. doi:10.1016/j.schres.2015.01.033.
 23. Bergamaschi MM, Queiroz RHC, Chagas MHN, et al. Cannabidiol reduces the anxiety induced by simulated public speaking in treatment-naïve social phobia patients. *Neuropsychopharmacology.* 2011;36(6):1219-1226. doi:10.1038/npp.2011.6.
 24. Atakan Z. Cannabis, a complex plant: Different compounds and different effects on individuals. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2012;2(6):241-254. doi:10.1177/2045125312457586.
 25. Castaneto MS, Gorelick DA, Desrosiers NA, Hartman RL, Pirard S, Huestis MA. Synthetic cannabinoids: Epidemiology, pharmacodynamics, and clinical implications. *Drug Alcohol Depend.* 2014;144:12-41. doi:10.1016/j.drugalcdep.2014.08.005.
 26. Observatório Europeu da Droga e Toxicodependência. *Perspectivas Sobre Drogas: Os Canabinoides Sintéticos Na Europa.*; 2016.
 27. Keyes KM, Rutherford C, Hamilton A, Palamar JJ. Age, period, and cohort effects in synthetic cannabinoid use among US adolescents, 2011–2015. *Drug Alcohol Depend.* 2016;166:159-167. doi:10.1016/j.drugalcdep.2016.07.018.
 28. Kamijo Y, Takai M, Fujita Y, et al. A Multicenter Retrospective Survey of Poisoning after Consumption of Products Containing Synthetic Chemicals in Japan. *Intern Med.* 2014;53(21):2439-2445. doi:10.2169/internalmedicine.53.2344.
 29. Hermanns-Clausen M, Kneisel S, Szabo B, Auwärter V. Acute toxicity due to the confirmed consumption of synthetic cannabinoids: Clinical and laboratory findings. *Addiction.* 2013;108(3):534-544. doi:10.1111/j.1360-0443.2012.04078.x.
 30. Gunderson EW, Haughey HM, Ait-Daoud N, Joshi AS, Hart CL. “Spice” and “k2” herbal highs: A case series and systematic review of the clinical effects and biopsychosocial implications of synthetic cannabinoid use in humans. *Am J Addict.* 2012;21(4):320-326. doi:10.1111/j.1521-0391.2012.00240.x.
 31. Amsterdam J, Brunt T, Brink W. The adverse health effects of synthetic cannabinoids with emphasis on psychosis-like effects. *J Psychopharmacol.* 2015;29(3):254-263. doi:10.1177/0269881114565142.
 32. Hermanns-Clausen M, Kneisel S, Hutter M, Szabo B, Auwärter V. Acute intoxication by synthetic cannabinoids - Four case reports. *Drug Test Anal.* 2013;5(9-10):790-794. doi:10.1002/dta.1483.
 33. Waldo Zuairi A, Alexandre S, Crippa J, E.C. Hallak J, et al. A Critical Review of the Antipsychotic Effects of Cannabidiol: 30 Years of a Translational Investigation. *Curr Pharm Des.* 2012;18(32):5131-5140. doi:10.2174/138161212802884681.
 34. Labay LM, Caruso JL, Gilson TP, et al. Synthetic cannabinoid drug use as a cause or contributory cause of death. *Forensic Sci Int.* 2016;260:31-39. doi:10.1016/j.forsciint.2015.12.046.
 35. Patton AL, Chimalakonda KC, Moran CL, et al. K2 Toxicity: Fatal case of psychiatric complications following AM2201 exposure. *J Forensic Sci.* 2013;58(6):1676-1680. doi:10.1111/1556-4029.12216.
 36. American Psychiatric Association. Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos

Mentais - 5ª Edição. In: *Transtornos Relacionados a Substâncias e Transtornos Aditivos*. ; 2013:481-519.

37. Ramaekers JG, Theunissen EL, De Brouwer M, Toennes SW, Moeller MR, Kauert G. Tolerance and cross-tolerance to neurocognitive effects of THC and alcohol in heavy cannabis users. *Psychopharmacology (Berl)*. 2011;214(2):391-401. doi:10.1007/s00213-010-2042-1.
38. Hall W. What has research over the past two decades revealed about the adverse health effects of recreational cannabis use? *Addiction*. 2015;110(1):19-35. doi:10.1111/add.12703.
39. Bui Q, Simpson S, Nordstrom K. Psychiatric and Medical Management of Marijuana Intoxication in the Emergency Department. *West J Emerg Med*. 2015;16(3):414-417. doi:10.5811/westjem.2015.3.25284.
40. Prashad S, Filbey FM. Cognitive motor deficits in cannabis users. *Curr Opin Behav Sci*. 2017;13:1-7. doi:10.1016/j.cobeha.2016.07.001.
41. Tan H, Ahmad T, Loureiro M, Zunder J, Laviolette SR. The role of cannabinoid transmission in emotional memory formation: Implications for addiction and schizophrenia. *Front Psychiatry*. 2014;5(JUN). doi:10.3389/fpsy.2014.00073.
42. Degenhardt L, Ferrari AJ, Calabria B, et al. The cannabis withdrawal syndrome: current insights. *Subst Abuse Rehabil*. 2017;8(10):9-37. doi:10.1371/journal.pone.0076635.
43. Henquet C, van Os J, Kuepper R, et al. Psychosis reactivity to cannabis use in daily life: an experience sampling study. *Br J Psychiatry*. 2010;196(6):447-453. doi:10.1192/bjp.bp.109.072249.
44. Sewell RA, Skosnik PD, Garcia-Sosa I, Ranganathan M, D'Souza DC. Behavioral, cognitive and psychophysiological effects of cannabinoids: relevance to psychosis and schizophrenia. *Rev Bras Psiquiatr*. 2010;32 Suppl 1(203):S15-S30. doi:S1516-44462010000500005 [pii].
45. Kuepper R, Morrison PD, van Os J, Murray RM, Kenis G, Henquet C. Does dopamine mediate the psychosis-inducing effects of cannabis? A review and integration of findings across disciplines. *Schizophr Res*. 2010;121(1-3):107-117. doi:10.1016/j.schres.2010.05.031.
46. Senior TJ, Huxter JR, Allen K, O'Neill J, Csicsvari J. Gamma Oscillatory Firing Reveals Distinct Populations of Pyramidal Cells in the CA1 Region of the Hippocampus. *J Neurosci*. 2008;28(9):2274-2286. doi:10.1523/JNEUROSCI.4669-07.2008.
47. Homayoun H, Moghaddam B. NMDA Receptor Hypofunction Produces Opposite Effects on Prefrontal Cortex Interneurons and Pyramidal Neurons. *J Neurosci*. 2007;27(43):11496-11500. doi:10.1523/JNEUROSCI.2213-07.2007.
48. Mané A, Fernández-Expósito M, Bergé D, et al. Relationship between cannabis and psychosis: Reasons for use and associated clinical variables. *Psychiatry Res*. 2015;229(1-2):70-74. doi:10.1016/j.psychres.2015.07.070.
49. Grech A, Van Os J, Jones PB, Lewis SW, Murray RM. Cannabis use and outcome of recent onset psychosis. *Eur Psychiatry*. 2005;20(4):349-353. doi:10.1016/j.eurpsy.2004.09.013.
50. WHO. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* 10th Revision.; 2010. <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en>.
51. Di Forti M, Iyegbe C, Sallis H, et al. Confirmation that the AKT1 (rs2494732) genotype

- influences the risk of psychosis in cannabis users. *Biol Psychiatry*. 2012;72(10):811-816. doi:10.1016/j.biopsych.2012.06.020.
52. Van Winkel R, Van Beveren NJM, Simons C. AKT1 moderation of cannabis-induced cognitive alterations in psychotic disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2011;36(12):2529-2537. doi:10.1038/npp.2011.141.
 53. Bhattacharyya S, Atakan Z, Martin-Santos R, et al. Preliminary report of biological basis of sensitivity to the effects of cannabis on psychosis: AKT1 and DAT1 genotype modulates the effects of δ -9-tetrahydrocannabinol on midbrain and striatal function. *Mol Psychiatry*. 2012;17(12):1152-1155. doi:10.1038/mp.2011.187.
 54. Lachman HM, Papolos DF, Saito T, Yu YM, Szumlanski CL, Weinshilboum RM. Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: Description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders. *Pharmacogenetics*. 1996;6(3):243-250. doi:10.1097/00008571-199606000-00007.
 55. Zammit S, Wiles N, Lewis G. The study of gene-environment interactions in psychiatry: Limited gains at a substantial cost? *Psychol Med*. 2010;40(5):711-716. doi:10.1017/S0033291709991280.
 56. Zammit S, Owen MJ, Lewis G. Misconceptions about gene-environment interactions in psychiatry. *Evid Based Ment Health*. 2010;13(3):65-68. doi:10.1136/ebmh.13.3.65.
 57. Power RA, Verweij KJH, Zuhair M, et al. Genetic predisposition to schizophrenia associated with increased use of cannabis. *Mol Psychiatry*. 2014;19(11):1201-1204. doi:10.1038/mp.2014.51.
 58. Arseneault L, Cannon M, Poulton R, Murray R, Caspi A, Moffitt TE. Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *BMJ*. 2002;325(7374):1212-1213. doi:10.1136/bmj.325.7374.1212.
 59. Trezza V, Cuomo V, Vanderschuren LJMJ. Cannabis and the developing brain: Insights from behavior. *Eur J Pharmacol*. 2008;585(2-3):441-452. doi:10.1016/j.ejphar.2008.01.058.
 60. Chadwick B, Miller ML, Hurd YL. Cannabis Use during Adolescent Development: Susceptibility to Psychiatric Illness. *Front Psychiatry*. 2013;4(October):1-8. doi:10.3389/fpsy.2013.00129.
 61. Jones N a., Glyn SE, Akiyama S, et al. Cannabidiol exerts anti-convulsant effects in animal models of temporal lobe and partial seizures. *Seizure*. 2012;21(5):344-352. doi:10.1016/j.seizure.2012.03.001.
 62. Harley M, Kelleher I, Clarke M, et al. Cannabis use and childhood trauma interact additively to increase the risk of psychotic symptoms in adolescence. *Psychol Med*. 2010;40(10):1627-1634. doi:10.1017/S0033291709991966.
 63. Houston JE, Murphy J, Adamson G, Stringer M, Shevlin M. Childhood sexual abuse, early cannabis use, and psychosis: Testing an interaction model based on the national comorbidity survey. *Schizophr Bull*. 2008;34(3):580-585. doi:10.1093/schbul/sbm127.
 64. Warnock J. Insanity from Hasheesh. *J Ment Sci*. 1903;49(204):96-100.
 65. Tai S, Fantegrossi WE. Synthetic Cannabinoids: Pharmacology, Behavioral Effects, and Abuse Potential. *Curr Addict Reports*. 2014;1(2):129-136. doi:10.1007/s40429-014-0014-y.
 66. Reilly D, Didcott P, Swift W, Hall W. Long-term cannabis use: characteristics of users in an Australian rural area. *Addiction*. 1998;93(6):837-846. doi:10.1046/j.1360-0443.1998.9368375.x.

67. Ranganathan M, Skosnik PD, D'Souza DC. Marijuana and madness: Associations between cannabinoids and psychosis. *Biol Psychiatry*. 2016;79(7):511-513. doi:10.1016/j.biopsych.2016.02.007.
68. Wilkinson ST, Radhakrishnan R, D'Souza DC. Impact of Cannabis Use on the Development of Psychotic Disorders. *Curr Addict Reports*. 2014;1(2):115-128. doi:10.1007/s40429-014-0018-7.
69. Tandon R, Keshavan MS, Nasrallah HA. Schizophrenia, "just the facts" what we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology. *Schizophr Res*. 2008;102(1-3):1-18. doi:10.1016/j.schres.2008.04.011.
70. Lewine RR, Strauss JS, Gift TE. Sex differences in age at first hospital admission for schizophrenia: fact or artifact? *Am J Psychiatry*. 1981;138(4):440-444. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=7212101.
71. Andreasen NC, Flaum M. Schizophrenia: The Characteristic Symptoms. *Schizophr Bull*. 1991;17(1):27-49. doi:10.1093/schbul/17.1.27.
72. Buchanan RW. Persistent negative symptoms in schizophrenia: An overview. In: *Schizophrenia Bulletin*. Vol 33. ; 2007:1013-1022. doi:10.1093/schbul/sbl057.
73. Pope Jr HG, Gruber AJ, Yurgelun-Todd D. Residual neuropsychologic effects of cannabis. *Curr Psychiatry Rep*. 2001;3(6):507-512. doi:10.1007/s11920-001-0045-7.
74. Green MF, Kern RS, Heaton RK. Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: implications for MATRICS. *Schizophr Res*. 2004;72(1):41-51. doi:10.1016/j.schres.2004.09.009.
75. Lee J, Park S. Working memory impairments in schizophrenia: A meta-analysis. *J Abnorm Psychol*. 2005;114(4):599-611. doi:10.1037/0021-843X.114.4.599.
76. Nieuwenstein MR, Aleman A, De Haan EHF. Relationship between symptom dimensions and neurocognitive functioning in schizophrenia: A meta-analysis of WCST and CPT studies. *J Psychiatr Res*. 2001;35(2):119-125. doi:10.1016/S0022-3956(01)00014-0.
77. Kendler KS. Lifetime Prevalence, Demographic Risk Factors, and Diagnostic Validity of Nonaffective Psychosis as Assessed in a US Community Sample. *Arch Gen Psychiatry*. 1996;53(11):1022. doi:10.1001/archpsyc.1996.01830110060007.
78. Drake RE, Osher FC, Wallach MA. Alcohol use and abuse in schizophrenia. A prospective community study. *J Nerv Ment Dis*. 1989;177(7):408-414. doi:10.1097/00005053-198907000-00004.
79. Drake RE, Mueser KT, Clark RE, Wallach MA. The course, treatment, and outcome of substance disorder in persons with severe mental illness. *Am J Orthopsychiatry*. 1996;66(1):42-51. doi:10.1037/H0080153.
80. Brady K, Anton R, Ballenger JC, Lydiard RB, Adinoff B, Selander J. Cocaine abuse among schizophrenic patients. *Am J Psychiatry*. 1990;147(9):1164-1167. doi:10.1176/ajp.147.9.1164.
81. Grubaugh AL, Zinzow HM, Paul L, Egede LE, Frueh BC. Trauma exposure and posttraumatic stress disorder in adults with severe mental illness: A critical review. *Clin Psychol Rev*. 2011;31(6):883-899. doi:10.1016/j.cpr.2011.04.003.
82. Degenhardt L, Hall W, Lynskey M. Testing hypotheses about the relationship between cannabis use and psychosis. *Drug Alcohol Depend*. 2003;71(1):37-48. doi:10.1016/S0376-8716(03)00064-4.

83. Green AI, Tohen MF, Hamer RM, et al. First episode schizophrenia-related psychosis and substance use disorders: Acute response to olanzapine and haloperidol. *Schizophr Res.* 2004;66(2-3):125-135. doi:10.1016/j.schres.2003.08.001.
84. Kavanagh DJ, Waghorn G, Jenner L, et al. Demographic and clinical correlates of comorbid substance use disorders in psychosis: Multivariate analyses from an epidemiological sample. *Schizophr Res.* 2004;66(2-3):115-124. doi:10.1016/S0920-9964(03)00130-0.
85. Lysaker P, Bell M, Beam-Goulet J, Milstein R. Relationship of positive and negative symptoms to cocaine abuse in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis.* 1994;182(2):109-112. doi:10.1097/00005053-199402000-00008.
86. Sewell RA, Schnakenberg A, Elander J, et al. Acute effects of THC on time perception in frequent and infrequent cannabis users. *Psychopharmacology (Berl).* 2013;226(2):401-413. doi:10.1007/s00213-012-2915-6.
87. McGlothlin WH, West LJ. The marihuana problem: an overview. *Am J Psychiatry.* 1968;125(3):126-134. doi:10.1176/ajp.125.3.370.
88. Barnwell SS, Earleywine M, Wilcox R. Cannabis, motivation, and life satisfaction in an internet sample. *Subst Abus Treat Prev Policy.* 2006;1(1). doi:10.1186/1747-597X-1-2.
89. Volkow ND, Swanson JM, Evins AE, et al. Effects of Cannabis Use on Human Behavior, Including Cognition, Motivation, and Psychosis: A Review. *JAMA Psychiatry.* 2016;73(3):292. doi:10.1001/jamapsychiatry.2015.3278.
90. Fergusson DM, Norwood LJ, Beutrais AL. Cannabis and educational achievement. *Addiction.* 2003;98(12):1681-1692. doi:10.1111/j.1360-0443.2003.00573.x.
91. Jager G, Kahn RS, Van Den Brink W, Van Ree JM, Ramsey NF. Long-term effects of frequent cannabis use on working memory and attention: An fMRI study. *Psychopharmacology (Berl).* 2006;185(3):358-368. doi:10.1007/s00213-005-0298-7.
92. Pope HG, Gruber AJ, Hudson JI, Huestis MA, Yurgelun-Todd D. Neuropsychological performance in long-term Cannabis users. *Arch Gen Psychiatry.* 2001;58(10):909-915. doi:10.1001/archpsyc.58.10.909.
93. Meier MH, Caspi A, Ambler A, et al. Persistent cannabis users show neuropsychological decline from childhood to midlife. *Proc Natl Acad Sci.* 2012;109(40):E2657-E2664. doi:10.1073/pnas.1206820109.
94. Rovai L, Maremmanni AGI, Pacini M, et al. Negative dimension in psychiatry. Amotivational syndrome as a paradigm of negative symptoms in substance abuse. *Riv Psichiatr.* 2013;48(1):1-9. doi:10.1708/1228.13610.
95. Andréasson S, Engström A, Allebeck P, Rydberg U. Cannabis and schizophrenia: A Longitudinal Study of Swedish Conscripts. *Lancet.* 1987;330(8574):1483-1486. doi:10.1016/S0140-6736(87)92620-1.
96. Zammit S. Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study. *BMJ.* 2002;325(7374):1199-1199. doi:10.1136/bmj.325.7374.1199.
97. Manrique-Garcia E, Zammit S, Dalman C, Hemmingsson T, Andreasson S, Allebeck P. Cannabis, schizophrenia and other non-affective psychoses: 35 years of follow-up of a population-based cohort. *Psychol Med.* 2012;42(6):1321-1328. doi:10.1017/S0033291711002078.
98. Van Os J, Bak M, Hanssen M, Bijl R V., De Graaf R, Verdoux H. Cannabis use and psychosis: A longitudinal population-based study. *Am J Epidemiol.* 2002;156(4):319-

327. doi:10.1093/aje/kwf043.

99. Kuepper R, van Os J, Lieb R, Wittchen H-U, Hofler M, Henquet C. Continued cannabis use and risk of incidence and persistence of psychotic symptoms: 10 year follow-up cohort study. *BMJ*. 2011;342(mar01 1):d738-d738. doi:10.1136/bmj.d738.
100. Budney AJ, Vandrey RG, Hughes JR, Thostenson JD, Bursac Z. Comparison of cannabis and tobacco withdrawal: Severity and contribution to relapse. *J Subst Abuse Treat*. 2008;35(4):362-368. doi:10.1016/j.jsat.2008.01.002.
101. Walther L, Gantner A, Heinz A, Majić T. Evidence-based Treatment Options in Cannabis Dependency. *Dtsch Arztebl Int*. 2016;113(39):653-659. doi:10.3238/arztebl.2016.0653.
102. Crippa JA, Derenusson GN, Chagas MH, et al. Pharmacological interventions in the treatment of the acute effects of cannabis: a systematic review of literature. *Harm Reduct J*. 2012;9:7. doi:10.1186/1477-7517-9-7.
103. Schubart CD, Sommer IEC, Fusar-Poli P, de Witte L, Kahn RS, Boks MPM. Cannabidiol as a potential treatment for psychosis. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2014;24(1):51-64. doi:10.1016/j.euroneuro.2013.11.002.
104. Allsop DJ, Copeland J, Lintzeris N, et al. Nabiximols as an agonist replacement therapy during cannabis withdrawal: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. 2014;71(3):281-291. doi:10.1001/jamapsychiatry.2013.3947.
105. Levin FR, Mariani JJ, Brooks DJ, Pavlicova M, Cheng W, Nunes E V. Dronabinol for the treatment of cannabis dependence: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Drug Alcohol Depend*. 2011;116(1-3):142-150. doi:10.1016/j.drugalcdep.2010.12.010.
106. Green AI, Noordsy DL, Brunette MF, O'Keefe C. Substance abuse and schizophrenia: Pharmacotherapeutic intervention. *J Subst Abuse Treat*. 2008;34(1):61-71. doi:10.1016/j.jsat.2007.01.008.
107. Kelly DL, Gorelick DA, Conley RR, et al. Effects of the cannabinoid-1 receptor antagonist rimonabant on psychiatric symptoms in overweight people with schizophrenia: A randomized, double-blind, pilot study. *J Clin Psychopharmacol*. 2011;31(1):86-91. doi:10.1097/JCP.0b013e318204825b.